

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 Offenlegungsschrift
10 DE 197 28 520 A 1

51 Int. Cl.⁶:
B 01 F 5/02

21 Aktenzeichen: 197 28 520.1
22 Anmeldetag: 4. 7. 97
43 Offenlegungstag: 7. 1. 99

DE 197 28 520 A 1

71 Anmelder:
IMB Institut für Molekulare Biotechnologie e.V.,
07745 Jena, DE
74 Vertreter:
R.-G. Pfeiffer und Kollegen, 07743 Jena

72 Erfinder:
Schmidt, geb. Schmidt, Kristina, Dipl.-Ing. Dr.,
07745 Jena, DE; McCaskill, John S., Prof. Dr.rer.nat.,
07743 Jena, DE

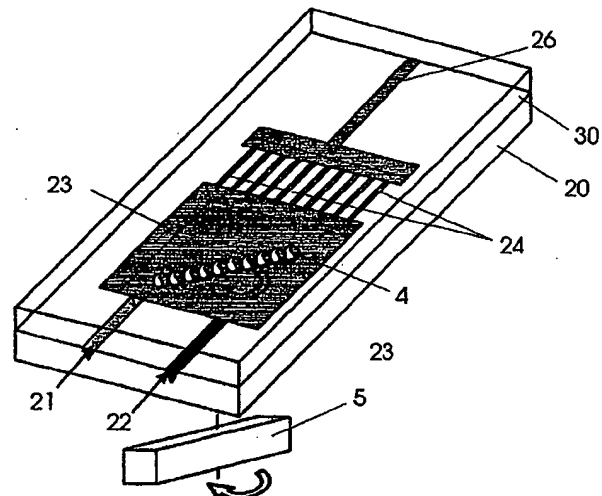
56 Entgegenhaltungen:
DE-AS 12 51 277
DE 30 10 760 A1
EP 04 95 255 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Schaltbarer dynamischer Mikromischer mit minimalem Totvolumen

57 Die Erfindung betrifft einen schaltbaren dynamischen Mikromischer mit minimalem Totvolumen, der dem zyklischen oder kontinuierlichen Mischen kleinster Flüssigkeitsmengen in der Größenordnung von 1 nl bis 10 µl dient. Die Aufgabe der Erfindung, einen Mikromischer zu schaffen, der zwei oder mehrere Flüssigkeiten, die in sehr kleinen Volumina, bevorzugt in einem Bereich unterhalb von 100 nl, vorliegen, in sehr kurzer Zeit, mit geringem Totvolumen und hoher Effizienz vermischt, im Bedarfsfall die Vermischung unterbrechbar gestalten läßt und der die Integration mehrerer Mikromischer innerhalb eines Grundkörpers ermöglicht, wird dadurch gelöst, daß eine Mischkammer (23), die einseitig mit mindestens zwei Zufuhrkanälen (21, 22) in Verbindung gebracht ist und andererseits, den Zufuhrkanälen (21, 22) gegenüberliegend, wenigstens einen Abfuhrkanal (26) aufweist, innerhalb der Mischkammer (23) mehrere magnetisierbare Perlen (4) vorgesehen sind, deren Durchmesser etwas kleiner als die lichte Kammerhöhe der Mischkammer (23) so bemessen ist, daß sich diese innerhalb der Mischkammerwänden, die einseitig von einer Abdeckung (30) überdeckt sind, frei bewegen können, und deren Gesamtlänge in linearer, einander benachbarter Aufreihung etwas unterhalb der kleinsten lateralen Mischkammerausdehnung festgelegt ist, zwischen dem Mischkammerausgang und dem Eingang des wenigstens einen Abfuhrkanals (26) Rückhaltemittel (24) vorgesehen sind, die ein Vordringen der Perlen (4) in den Abfuhrkanal ...



DE 197 28 520 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Die Erfindung betrifft einen schaltbaren dynamischen Mikromischer mit minimalem Totvolumen, der dem zyklischen oder kontinuierlichen Mischen kleinster Flüssigkeitsmengen in der Größenordnung von 1 nl bis 10 µl dient. Bevorzugte Verwendung findet der Mikromischer, insbesondere in Verbindung mehrerer Mikromischer untereinander, in der Biotechnologie, der medizinischen Diagnostik, für pharmazeutisches Screening oder DNA-Computing.

Aus dem Stand der Technik sind Vorrichtungen zum Homogenisieren von Flüssigkeiten in Form von dynamischen und statischen Mikromischern bekannt.

Statische Mikromischer nutzen, wie z. B. in MST-news 19/97 S. 30-31 (ISSN 09483128) beschrieben, die Diffusion zum Homogenisieren von Lösungen bei Verwendung von langen Kontaktwegen und kleinen Kanaldurchmessern. Die Nachteile dieser Mischvariante bestehen, bedingt durch die notwendigerweise langen Strömungskanäle, in den resultierenden Druckverlusten im Flußsystem, dem geringen Wirkungsgrad des Mischvorgangs, dem verhältnismäßig großen Totvolumen und den relativ langen Mischzeiten.

In DE 195 11 603 A1 wird eine Anordnung zum statischen Mischen beschrieben, die eine Verkürzung der Diffusionswege dadurch erreicht, daß zwei oder mehrere Flüssigkeiten mehrmals aufgeteilt und schichtweise übereinander geführt werden. Damit gelingt auch ein Vermischen von nicht löslichen Fluiden. Auch hier ist das Totvolumen der Mischvorrichtung, bedingt durch mehrmaliges Umleiten und Übereinanderschichten der Flüssigkeiten, sehr groß und die Mischzeiten ebenfalls sehr lang.

Ein weiterer statischer Mikro-Vermischer wird in DE 44 16 343 C2 beschrieben. Nach diesem Vorschlag erfolgt das Mischen mehrerer Lösungen ebenfalls diffusiv, wobei die zu mischenden Fluide vor der Mischkammer aus plattenartigen, übereinandergeschichteten Elementen zusammengesetzt sind, die von schräg zur Mikro-Vermischer-Längsachse verlaufenden Kanälen durchzogen sind, und wobei die Kanäle benachbarter Elemente sich berührungslos kreuzen und in die Mischkammer münden. Da auch hier die Mischwirkung durch Diffusion herbeigeführt wird, ist ein Nachteil dieser Anordnung die lange Mischzeit zum vollständigen Homogenisieren.

Dynamische Mischer nutzen rotierende Mischwerkzeuge, die die Mischenergie in das Mischgut zum Homogenisieren der zu mischenden Komponenten bringen. Wegen der konstruktiv bedingten, relativ großvolumigen Ausführung dieser Mischer sind diese nicht zum Mischen kleinster Flüssigkeitsmengen geeignet, die einerseits für den vorgesehenen Verwendungszweck vorliegender Erfindung nicht benötigt werden oder, z. B. aus Kostengründen, nicht bereitgestellt werden können. Ein der Erfindung am nächsten kommender Mikroflußprozessor ist in EP 0495 255 A1 beschrieben. Mit diesem Mikroflußprozessor wird die Vermischung kleiner Probenmengen mit möglichst geringem Totvolumen angestrebt, wobei er mit Flußraten im Bereich von ml/min bis 8 l/min betreibbar ist. Ein Bestandteil dieses Mikroflußprozessors ist ein Mikromixer, der minimal, bedingt durch seine nicht weiter zu steigende Miniaturisierung, ein Volumen von 0,1 µl aufweisen kann.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Mikromischer zu schaffen, der zwei oder mehrere Flüssigkeiten, die in sehr kleinen Volumina, bevorzugt in einem Bereich unterhalb von 100 nl, vorliegen, in sehr kurzer Zeit, mit geringem Totvolumen und hoher Effizienz vermischt, im Bedarfsfall die Vermischung unterbrechbar gestalten läßt und der die Integration mehrerer Mikromischer innerhalb eines Grundkörpers ermöglicht.

Die Aufgabe wird durch die kennzeichnenden Merkmale des ersten Patentanspruchs gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen sind durch die nachgeordneten Ansprüche erfaßt.

Die Erfindung soll nachstehend anhand schematischer Ausführungsbeispiele näher erläutert werden. Es zeigen:

Fig. 1a eine erste Ausführungsmöglichkeit eines Mikromischers im zusammengebauten Zustand ohne Befüllung der zu mischenden Medien,

Fig. 1b einen Mikromischer nach Fig. 1 mit Befüllung der zu mischenden Medien,

Fig. 2a eine zweite Ausführungsmöglichkeit eines Mikromischers im zusammengebauten Zustand ohne Befüllung der zu mischenden Medien,

Fig. 2b einen Mikromischer nach Fig. 2 mit Befüllung der zu mischenden Medien,

Fig. 3a eine dritte Ausführungsmöglichkeit eines Mikromischers im zusammengebauten Zustand mit Befüllung der zu mischenden Medien und aktivem Mischelement,

Fig. 3b den Mikromischer nach Fig. 3a, der von zwei laminar strömenden Medien bei Ruhestellung des Mischelements durchflossen wird,

Fig. 4 eine Zusammenschaltung von drei Mikromischern nach Fig. 1 und

Fig. 5 eine bevorzugte Ausführungsmöglichkeit eines sich an eine Mischkammer anschließenden Abfuhrkanals.

Fig. 1 zeigt eine erste Ausführungsmöglichkeit eines Mikromischers 1 nach vorliegender Erfindung. Im Beispiel ist der Mikromischer 1 aus einer ersten Grundplatte 20 gebildet, in die eine Mischkammer 23 und an die Mischkammer 23 sich anschließende zwei Zufuhrkanäle 21 und 22 eingebracht sind. An der den Zufuhrkanälen 21, 22 gegenüberliegenden Seite schließen sich an die Mischkammer 23 kammartig ausgebildete Kapillarwege 24 an, die in einen Graben 25 münden, an den sich ein Abfuhrkanal 26 anschließt. In die Mischkammer 23 sind weiterhin mehrere magnetisierbare, insbesondere aus einem ferromagnetischen Material bestehende Perlen 4 eingebracht. Der Durchmesser dieser Perlen 4 ist so bemessen, daß er etwas unterhalb der lichten und durch eine Deckplatte 30 nach oben begrenzten Kammerhöhe liegt. Unterhalb der Grundplatte 20 ist ein in Rotation versetzbarer Magnet 5 (vgl. Fig. 1b) vorgesehen. Dieser Magnet 5 bewirkt bei entsprechender Festlegung seiner magnetischen Polarisierung eine lineare und benachbarte Ausrichtung der Perlen 4, welche der Magnetrotation folgend, eine Rotation innerhalb der Mischkammer 23 erfahren. Je nach vorgegebenen Volumen der Mischkammer 23 können die Durchmesser der Perlen zwischen 1 µm und 100 µm festgelegt sein. Ihre Gesamtanzahl ist dann weiterhin so festgelegt, daß die Länge des linear ausgerichteten Perlengebildes unterhalb der kleinsten lateralen Ausdehnung der Mischkammer 23 liegt.

Die Mischkammer 23, die Zufuhrkanäle 21, 22, der Abfuhrkanal 26, die kammartig ausgebildeten Kapillarwege 24 und der Graben 25 werden mit Hilfe von Mikrostrukturierungstechnologien in den Grundkörper 20 eingebracht. Dabei können sowohl naßchemische oder physikalische Ätztechniken für die Strukturierung von Silizium oder fotostrukturierbarem Glas, Laserstrukturierungsverfahren oder Abformtechniken für Polymere zur Herstellung der Strukturen eingesetzt werden. Der Grundkörper 20, der die so hergestellten Strukturen trägt, ist dichtend mit einer Deckplatte 30, bestehend aus einem Glas oder einem transparenten Polymer, verschlossen. Damit ist das Mischergebnis in der Mischkammer oder in den nachfolgenden Kanälen jederzeit detektierbar. Das Einbringen der Perlen 4 kann zum einen vor dem Verschließen des Grundkörpers 20 mit der Deckplatte 30 erfolgen oder auch zu einem späteren Zeitpunkt, wenn die Perlen 4 gemeinsam mit einer Flüssigkeit, bei ent-

sprechender Auslegung der Zufuhrkanäle 21, 22, in die Mischkammer 23 gepumpt werden. Ein Rücktransport der Perlen 4 aus der Mischkammer 23 wird durch einen im Mikromischer aufrechterhaltenen Strömungsfluß verhindert. Werden die Perlen 4 auf letzte Art und Weise in die Mischkammer 23 verbracht, werden diese vor dem Transport in die Mischkammer 23 entmagnetisiert, um ein Verstopfen durch ein Zusammenhängen mehrerer Perlen 4 zu vermeiden. Mit dem ersten Einschalten eines externen Magnetfeldes werden die Perlen 4 aufmagnetisiert und weisen erst dann ein ferromagnetisches Verhalten auf. Dies führt dazu, daß, bedingt durch das ferromagnetische Material der Perlen 4, sich immer mehrere Perlen 4 zusammenfinden und sich zum dargestellten kettenförmigen Gebilde zusammenschließen, und sich dann bei Zuführung eines lageveränderlichen Magnetfeldes gemeinsam drehen. Dies bedingt eine Rührwirkung mit einem hohen Durchmischungsgrad, wie in Fig. 1b angedeutet. Dort werden zwei fluide Medien A und B durch die Zufuhrkanäle 21, 22 in die Mischkammer 23 geleitet, in welcher in der Darstellung durch die Rotation des linear ausgerichteten Perlengedichtes bereits eine optimale Durchmischung stattgefunden hat. Das gemischte Medium C ist dann über die kammartig ausgebildeten Kapillarwege 24, den Graben 25 und den Abfuhrkanal 26 ableitbar. Die Ausführung der Kapillarwege 24, die sich an die Mischkammer 23 mit je einem Öffnungsquerschnitt anschließen, der kleiner bemessen ist als die Durchmesser der zum Einsatz gelangenden Perlen 4, stellt dabei ein wirksames Rückhaltemittel für die Perlen 4 dar. Es liegt im Rahmen der Erfindung, weitere Abfuhrkanäle 26 an den Graben 25 zur Ableitung des identischen Mischungsergebnisses C vorzusehen. Bei der Ausführungsform des Mikromischers 1 nach den Fig. 1a, 1b werden die zu mischenden Fluide A, B permanent miteinander gemischt. Der Abfuhrkanal kann zusätzlich noch als Detektionskanal genutzt werden, wozu eine besonders bevorzugte Ausführungsform unter Fig. 5 beschrieben wird. Für übliche Verwendungen des Mikromischers 1, wie in der Molekularbiologie, ist der Mischkammer 23 ein Volumen von 1 nl bis 10 µl gegeben.

Die Fig. 2a und 2b beschreiben grundsätzlich eine zu den Fig. 1a und 1b identische Bauform; gleiche Funktionselemente sind mit gleichen Bezugszeichen versehen. Der einzige Unterschied besteht darin, daß hier das Rückhaltemittel für die Perlen 4 durch einen Überlaufkanal 24' gebildet ist. In seiner Breitenausdehnung b erstreckt sich dieser Überlaufkanal 24' im wesentlichen über die Breite der Mischkammer 23, an die er sich anschließt. Die spaltförmig ausgebildete vertikale Ausdehnung des Überlaufkanals 24', die nach oben durch die sich anschließende Deckplatte 30 begrenzt ist, ist dabei im Vergleich zu den zum Einsatz gelangenden Perlen durchmessern so bemessen, daß die Perlen 4 nicht in den Überlaufkanal 24' gelangen können.

Die nach den Fig. 1a, 1b, 2a, 2b ausgebildeten Mikromischer 1 sind für einen rein dynamischen Betrieb, also zum ständigen Vermischen von Fluiden ausgelegt. Diese Ausbildungen der Mikromischer 1 besitzen mehrere, mindestens jedoch zwei, Eingänge 21 und 22, die bei dieser Betriebsweise nicht notwendig in einer Ebene mit den übrigen Komponenten, wie 23 und den nachfolgenden, zu liegen brauchen, über die die Lösungen A und B der Mischkammer 23 zuführbar sind, vermittels der Perlen 4 dort in der beschriebenen Weise vermischt werden, so daß am Abfuhrkanal 26 eine Mischung C entnehmbar ist.

Eine gewisse Abwandlung für weitere Verwendungszwecke erfährt der Mikromischer 1, wie es in den Fig. 3a und 3b angedeutet ist. Diese Ausführungen stellen einen schaltbaren Mikromischer dar. Enthielt der Mikromischer 1 nach den Fig. 1a, 1b, 2a, 2b jeweils nur einen Abfuhrkanal

26, sind in einer Ausführung nach Fig. 3a drei Abfuhrkanäle 26, 27, 28 vorgesehen, die in ihrer Höhenbemessung der Höhenbemessung des Überlaufkanals 24' nach Fig. 2a analog ausgeführt sind, wodurch die Kanalkantenausbildungen 261, 271, 281 zugleich die Funktion des Überlaufkanals 24' übernehmen.

Fig. 3a stellt den Fall dar, daß der Mikromischer im dynamischen Betrieb, analog zu den bisherigen Figuren arbeitet und somit die über die Zufuhrkanäle 21, 22 zugeführten liquiden Medien A und B vermischt werden. Bei dieser Betriebsweise ist an allen Abfuhrkanälen 26, 27, 28 ein identisches Lösungsgemisch C entnehmbar.

Unter der Voraussetzung, daß in der Mischkammer 23 laminare Strömungsverhältnisse vorliegen, was durch die Einhaltung von Reynoldszahlen < 1 realisierbar ist, erfolgt die Zuordnung der Abfuhrkanäle 26, 27, 28 mit Maßgabe, daß den im Beispiel vorgesehenen zwei Zufuhrkanälen 21, 22 die drei Abfuhrkanäle 26, 27, 28 am anderen Mischkammerende in der Weise zugeordnet sind, daß dem erstem Zufuhrkanal 21, und damit dem durch diesen zuführbaren ersten Mediums A, ein erster Abfuhrkanal 27, dem zweiten Zufuhrkanal 22, und damit dem durch diesen zuführbaren zweiten Mediums B, ein zweiter Abfuhrkanal 28 und einer durch die Medien A und B gebildeten gemeinsamen Durchströmungszone ein dritter Abfuhrkanal 26, dessen Inhalt im weiteren verworfen werden, zugeordnet ist. Arbeitet der Mikromischer im Beispiel nach Fig. 3b im statischen Betrieb, d. h. die Perlen 4 werden nicht dem rotierenden Magnetfeld ausgesetzt, und ist eine laminare Durchströmung der Mischkammer 23 gewährleistet, bildet sich zwischen den beiden Medienströmen A und B eine relativ scharfe Grenzfläche aus. Diese Grenzflächenzone S und ihr eng benachbarte Bereiche werden vom Abfuhrkanal 26 aufgenommen, wodurch eine Kontamination der einzelnen Komponenten A und B vermieden wird, und der reine Medienstrom der Komponente A gelangt in den Abfuhrkanal 27 und der der Komponente B in den Abfuhrkanal 28. Der vermischte Medienstrom W wird i.d.R. im weiteren Prozeß verworfen. Ein nach den Fig. 3a und 3b gefertigter Mikromischer ist im Rahmen der Erfindung auf mehrere Zufuhr- und Abfuhrkanäle erweiterbar, wobei jeweils obige Maßgaben einzuhalten sind und zwischen zwei jeweils reine Komponenten abführenden Kanälen ein weiterer Kanal für eine teilvermischte Komponente W des jeweiligen Grenzzonenbereiches vorzusehen ist. Zwischen den Betriebszuständen nach Fig. 3a und Fig. 3b kann wechselseitig geschaltet werden, was bspw. für eine kombinatorische Verarbeitung sehr vieler Komponenten von Vorteil ist und z. B. Synthesen im Fluß ermöglicht.

Die in den Fig. 1a bis 3b beschriebenen Mikromischer können in beliebiger Anzahl hintereinander geschaltet sein, wodurch ganze Netzwerke von Vermischungsbildnern möglich sind. In Fig. 4 ist eine solche Ausbildung anhand von drei nach Fig. 1 ausgebildeten Mikromischern 1a, 1b, 1c dargestellt. Jeder dieser Mikromischer enthält eine Mischkammer 23a, 23b, 23c. Auch ist es in diesem Beispiel möglich, je nach gewünschten Prozeßablauf, einzelne oder mehrere Zufuhrkanäle im Bedarfsfall zu sperren, so daß von einem Mikromischer nur eine oder gar keine Komponenten in die weiteren Mikromischer gelangt. Bei Einsatz o.g. Strukturierungsverfahren für die Herstellung der Mikromischer lassen sich so mehrere Mikromischer in einstückigen einem Grundkörper 20 unterbringen und von einer gemeinsamen Deckplatte 30 abdecken. In einer praktischen Realisierungsvariante sind bspw. in ein 4"-Siliziumwafer im Bedarfsfall bis zu 90 000 einzelne Mischkammern 23 und die zugehörigen Zufuhr- und Abfuhrkanäle einbringbar, wenn die Mischkammern 23 dabei einen Hohlraum von

100 · 100 · 50 µm³ umfassen.

In Fig. 5 ist schließlich, insbesondere für die letzt genannte, jedoch nicht darauf beschränkte integrierte Ausführungsvariante eine besondere Ausbildung eines Abfuhrkanals 26 dargestellt. Dieser Abfuhrkanal schließt sich, analog wie zu den Fig. 1a bis 3b angegeben, einerseits an die Mischkammer oder dieser nachgeordneten Baugruppen an und ist über eine dem Mischkammervolumen angepaßte Länge mehrfach mäandriert ausgeführt. Das Volumen des Kanals 26 sollte in diesem Fall so dimensioniert sein, daß er mindestens das dreifache Volumen des Mischkammervolumens aufnimmt. Diese mäandrierte Ausbildung des Abfuhrkanals begünstigt die Verwendung handelsüblicher Detektionseinheiten, bspw. von optischen Spektroskopen, mit deren Hilfe bei Abbildung durch eine durchsichtige Deckplatte 30 zugleich ein relativ großes Probenvolumen und damit erhöhte Signale zur Verfügung stehen, da gleichzeitig mehrere Mäanderkanalabschnitte erfaßt werden können.

Alle beschriebenen Ausführungsformen weisen ein außerordentlich geringes Totvolumen auf, da praktisch das gesamte Mischkammervolumen weiteren Verwendungen zuführbar ist.

Für alle beschriebenen Ausführungsbeispiele liegt es ausdrücklich im Rahmen der Erfindung, daß die in den Grundkörper 20 eingebrachten Strukturen spiegelbildlich identisch auch in die Deckplatte 30 eingebracht sind. Eine solche Ausbildung eröffnet z. B. anhand der Fig. 1a und 1b bei entsprechender Materialauswahl für den Grundkörper und die Deckplatte, bspw. Pyrexglas, eine kreisrunde Querschnittsgestaltung der Kapillaren 24, welche dann symmetrisch zur Mischkammer 23 liegend, bei Vorsehung weiterer, nicht dargestellter Magnetsysteme die Positionierung einzelner Perlen 4 in einzelnen oder allen Kapillarenmündungsbereichen einen schaltbaren Verschuß des Abflußweges ermöglichen.

Alle in der Beschreibung, den nachfolgenden Ansprüchen und der Zeichnung dargestellten Merkmale können sowohl einzeln als auch in beliebiger Kombination miteinander erfindungswesentlich sein.

Bezugszeichenliste

- 1, 1a, 1b, 1c Mikromischer
- 20 Grundkörper 21, 22 Zufuhrkanäle
- 23 Mischkammer
- 24 kammartige Kapillarenwege
- 24' Überlaufkanal
- 25 Aufnahmegraben 26, 27, 28 Abfuhrkanäle
- 261a, 261b, 261c Abfuhr-/Zufuhrkanäle
- 30 Deckplatte
- 4 magnetisierbare Perlen
- 5 zuschaltbares, rotierbares Magnetsystem
- A, B, C, W fluide Medien

Patentansprüche

1. Schaltbarer dynamischer Mikromischer mit minimalem Totvolumen, beinhaltend eine Mischkammer (23), die einseitig mit mindestens zwei Zufuhrkanälen (21, 22) in Verbindung gebracht ist und andererseits, den Zufuhrkanälen (21, 22) gegenüberliegend, wenigstens einen Abfuhrkanal (26) aufweist, innerhalb der Mischkammer (23) mehrere magnetisierbare Perlen (4) vorgesehen sind, deren Durchmesser etwas kleiner als die lichte Kammerhöhe der Mischkammer (23) so bemessen ist, daß sich diese innerhalb der Mischkammerwandungen, die einseitig von einer Abdeckung (30) überdeckt sind, frei bewegen können, und deren Ge-

samlänge in linearer, einander benachbarter Aufreihung etwas unterhalb der kleinsten lateralen Mischkammerausdehnung festgelegt ist, zwischen dem Mischkammerausgang und dem Eingang des wenigstens einen Abfuhrkanals (26) Rückhaltemittel (24; 24'; 251-271) vorgesehen sind, die ein Vordringen der Perlen (4) in den Abfuhrkanal (26) respektive die Abfuhrkanäle (251-271) verhindern und der Mischkammer (23) ein in Rotation versetzbares Magnetsystem (5) zuschaltbar zugeordnet ist, das so ausgebildet ist, daß es eine lineare benachbarte Aufreihung der magnetisierbaren Perlen (4) und eine gemeinsame Rotation des linearen Perlengbildes ermöglicht.

2. Schaltbarer dynamischer Mikromischer nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß er aus einem ersten Grundkörper (20) besteht, in den die Strukturen für die Mischkammer (23), die mindestens zwei Zufuhrkanäle (21, 22), den mindestens einen Abfuhrkanal (26) und die Rückhaltemittel (24; 24'; 251-271) eingebracht sind, welche von einer zweiten Deckplatte (30) einseitig dichtend abgedeckt ist.

3. Schaltbarer dynamischer Mikromischer nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß in die Deckplatte (30) spiegelbildlich identisch die gleichen Strukturen (23; 21, 22; 23; 24; 24'; 251-271; 26) des Grundkörpers (20) eingebracht sind.

4. Schaltbarer dynamischer Mikromischer nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Rückhaltemittel durch eine Vielzahl kammartig ausgebildeter Kapillarwege (24) gebildet sind, die sich einerseits an die Mischkammer (23) mit je einem Öffnungsquerschnitt anschließen, der kleiner als der Durchmesser einer Perle (4) ist und andererseits in einen Aufnahmegraben (25) münden, an den sich der wenigstens eine Abfuhrkanal (26) anschließt.

5. Schaltbarer dynamischer Mikromischer nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Rückhaltemittel durch einen sich stufenartig an die Mischkammer (23) anschließenden Überlaufkanal (24') gebildet sind, der andererseits in einen Aufnahmegraben (25) mündet, an den sich der wenigstens eine Abfuhrkanal (26) anschließt.

6. Schaltbarer dynamischer Mikromischer nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Breite (b) des Überlaufkanals (24') im wesentlichen der sich angrenzenden Mischkammerausdehnung entspricht.

7. Schaltbarer dynamischer Mikromischer nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß je zwei Zufuhrkanälen (21, 22) drei zugehörige Abfuhrkanäle (26, 27, 28) in der Weise zugeordnet sind, daß, bei im wesentlichen laminarer Durchströmung der Mischkammer (23), dem ersten Zufuhrkanal (21), und damit dem durch diesen zuführbaren ersten Mediums (A), ein erster Abfuhrkanal (27), dem zweiten Zufuhrkanal (22), und damit dem durch diesen zuführbaren zweiten Mediums (B), ein zweiter Abfuhrkanal (28) und einer durch die Medien (A, B) bildbaren gemeinsamen Durchströmungszone (S) ein dritter Abfuhrkanal (26) zugeordnet ist.

8. Schaltbarer dynamischer Mikromischer nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sich die Abfuhrkanäle (26, 27, 28) stufenartig ausgebildet an die Mischkammer (23) derart anschließen, daß ihre kleinsten lateralen Ausdehnungen unterhalb des Durchmessers der Perlen (4) festgelegt sind.

9. Schaltbarer dynamischer Mikromischer nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere Mikromischer (1a, 1b, 1c) in der Weise

einander zugeordnet sind, daß jeweils wenigstens zwei Abfuhrkanäle (261a, 261b), von denen jeder Abfuhrkanal (261a, 261b) einer gesonderten Mischkammer (1a, 1b) zugehört, die Zufuhrkanäle einer weiteren Mischkammer (1c) bilden.

5

10. Schaltbarer dynamischer Mikromischer nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß bei Einsatz mehrerer miteinander verschalteter Mikromischer ein oder mehrere Zufuhr- oder Abfuhrkanäle wahlweise sperrbar sind.

10

11. Schaltbarer dynamischer Mikromischer nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die zumindest in den Grundkörper (20) eingebrachten Ausnehmungen für die einzelnen Funktionsbaugruppen (21, 22; 23; 24; 24', 26-27) durch naßchemische Ätztechniken oder physikalische Abtragverfahren oder durch Abformtechniken eingebracht sind.

15

12. Schaltbarer dynamischer Mikromischer nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Grundkörper (20) mit den in ihn eingebrachten Strukturen für die einzelnen Funktionsbaugruppen (21, 22; 23; 24; 24', 26-27) einstückig ausgebildet ist.

20

13. Schaltbarer dynamischer Mikromischer nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß in den einstückig ausgebildeten Grundkörper (20) mehrere Mikromischer (1a, 1b, 1c) eingebracht sind.

25

14. Schaltbarer dynamischer Mikromischer nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest einem Abfuhrkanal (26, 27, 28, 261a, 261b) über einen Bereich seiner lateralen Ausdehnung mehrfach mäandriert ausgebildet ist.

30

15. Schaltbarer dynamischer Mikromischer nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen parallel verlaufenden Mäanderabschnitte möglichst dicht zueinander in den Grundkörper (20) und/oder die Deckplatte (30) eingebracht sind.

35

16. Schaltbarer dynamischer Mikromischer nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die mehrfach mäandrierten Abfuhrkanalabschnitte ein Volumen aufzunehmen vermögen, das mindestens dem dreifachen Volumen des von der Mischkammer (23) umfaßten Volumens entspricht.

40

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

45

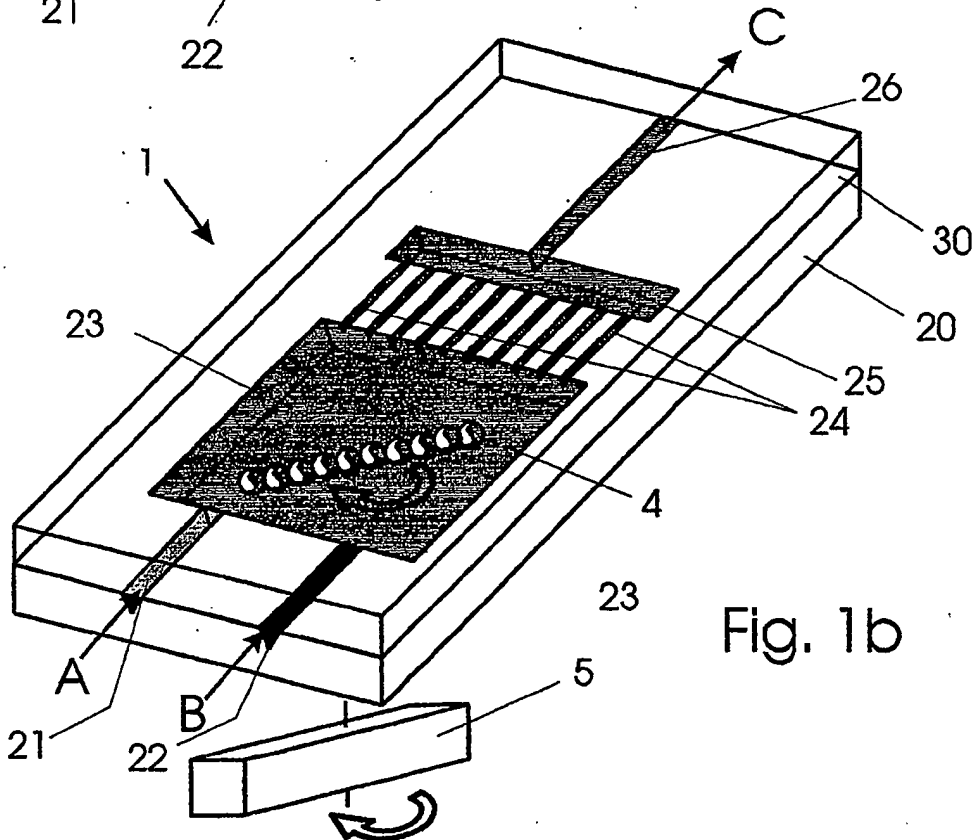
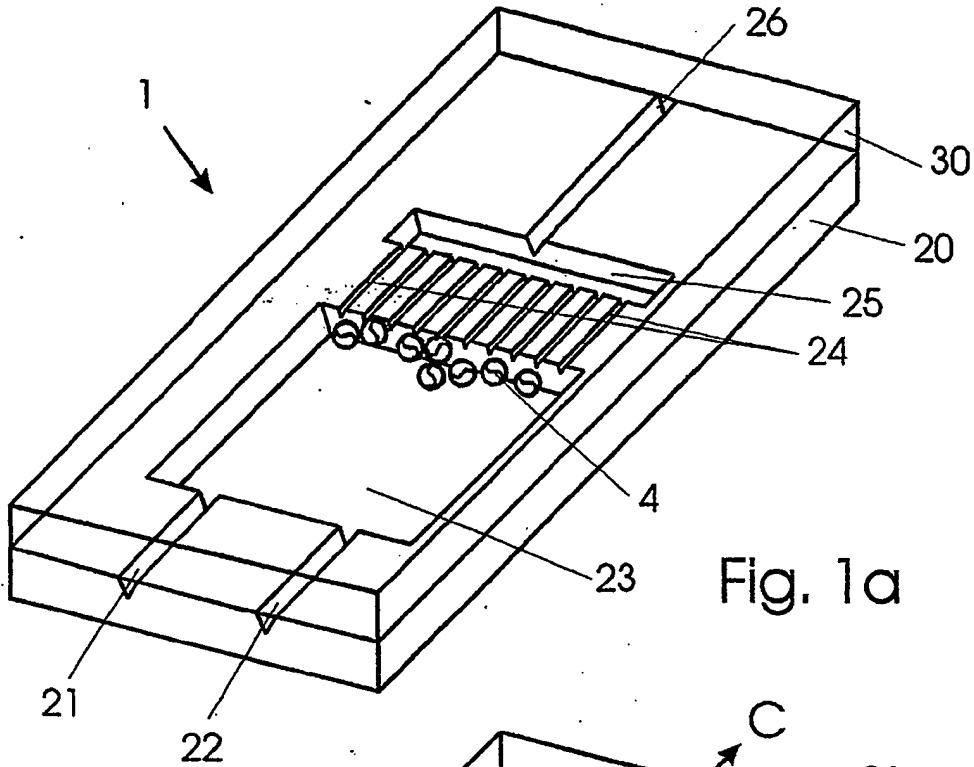
50

55

60

65

- Leerseite -



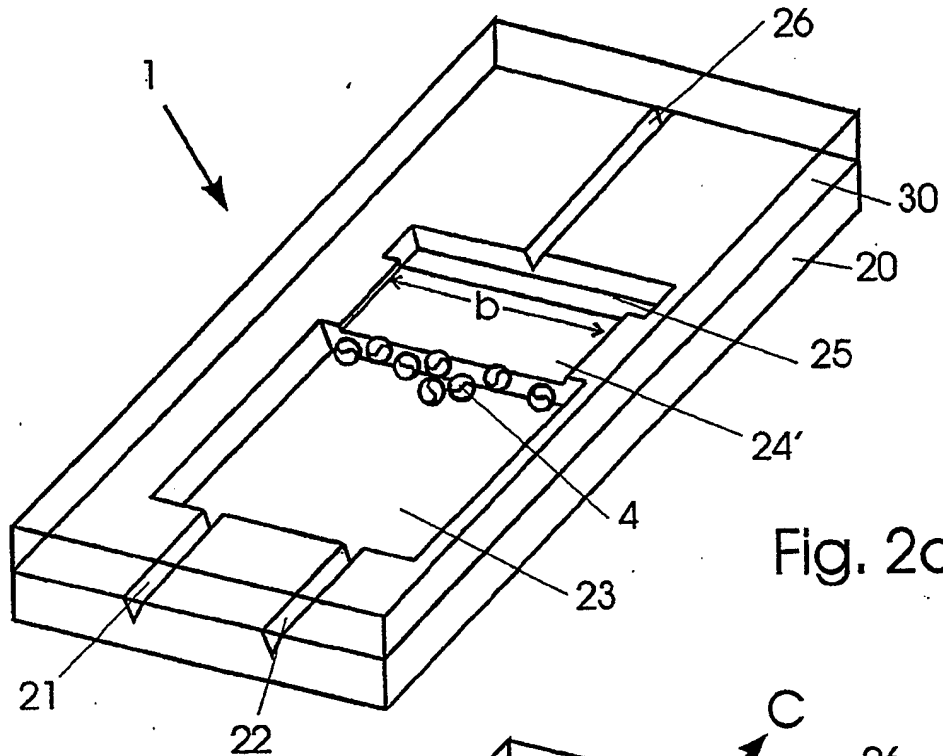


Fig. 2a

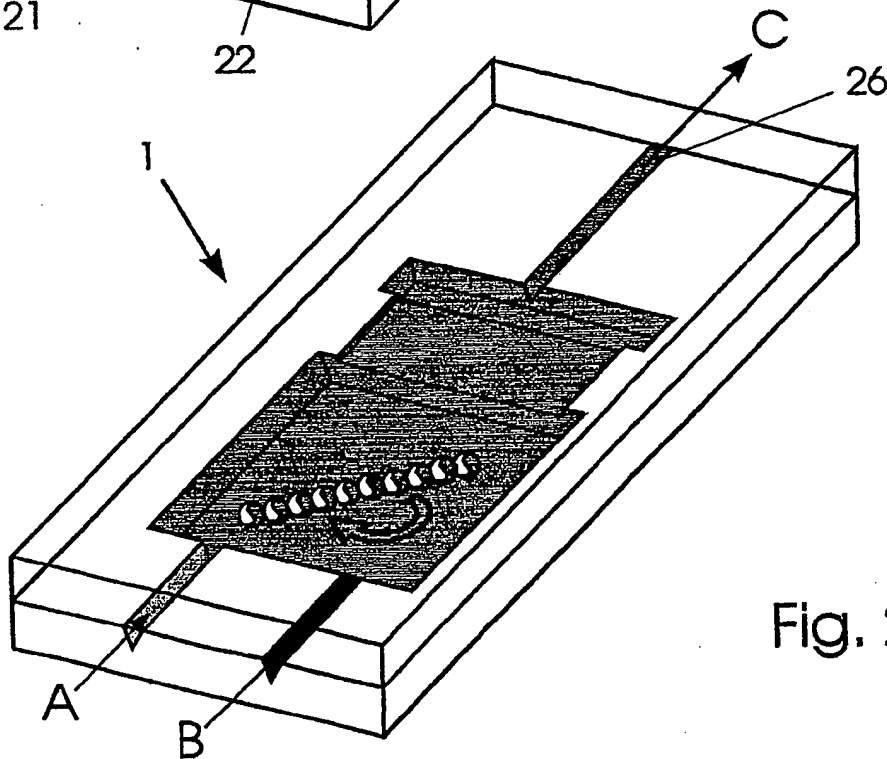


Fig. 2b

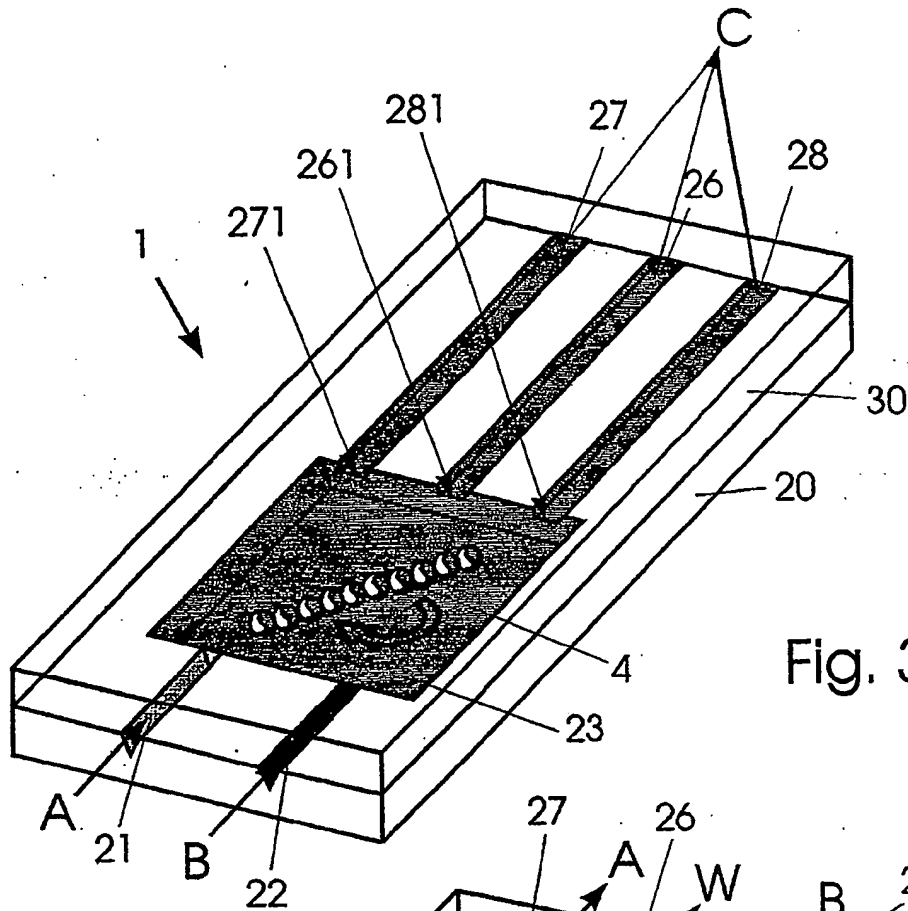


Fig. 3a

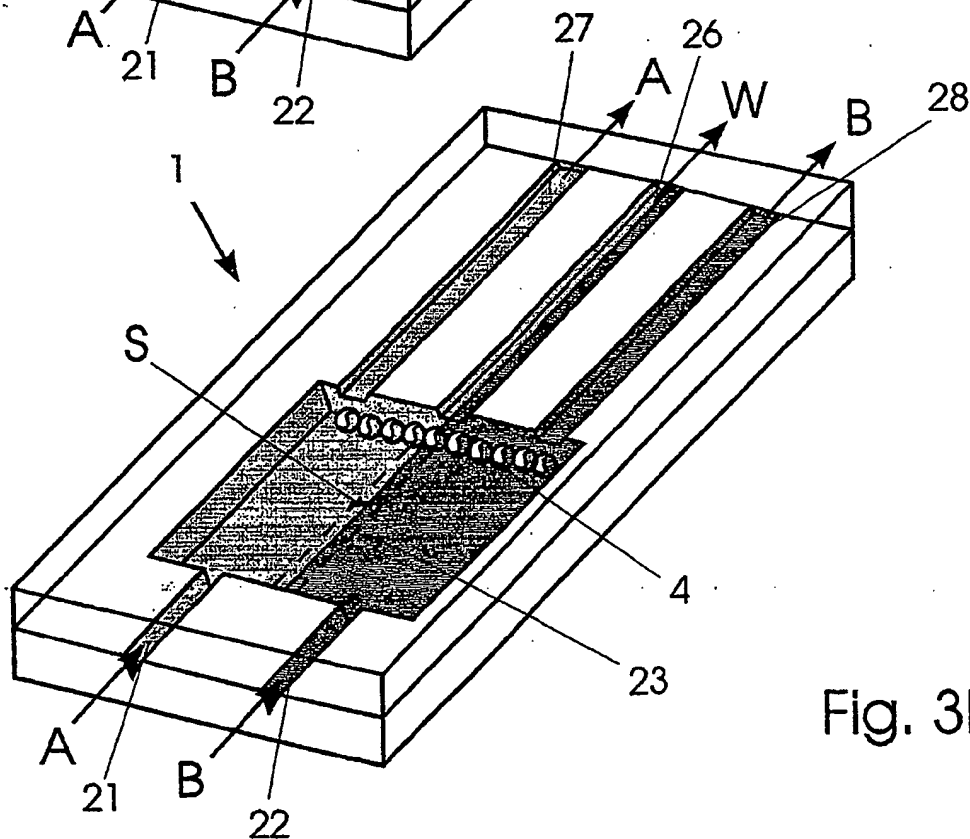


Fig. 3b

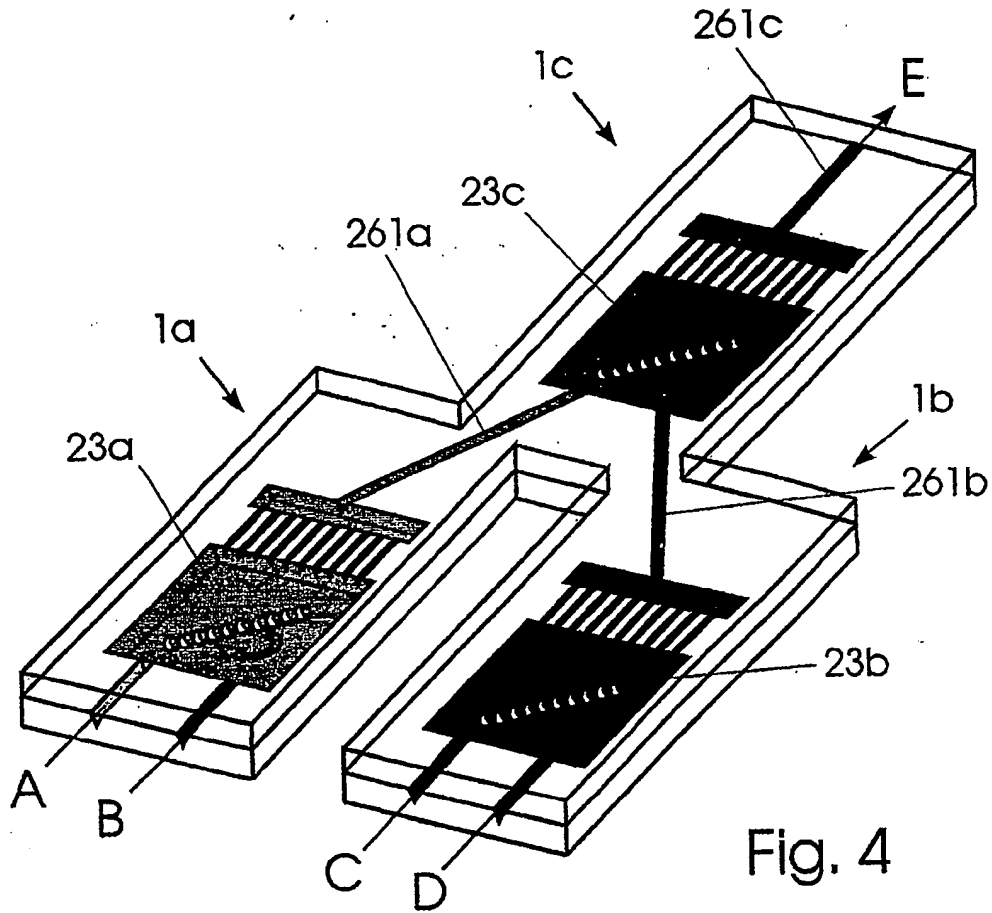


Fig. 4

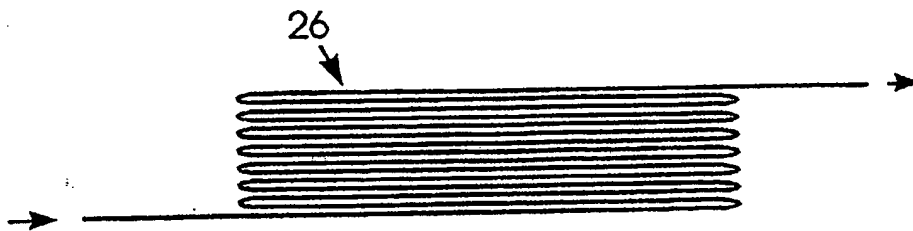


Fig. 5



Technical Language Service

Translations From And Into Any Language

GERMAN / ENGLISH TRANSLATION OF

Source: German Patent Application DE 197 28 520 A1

**Title of the Invention: Switchable Dynamic Micromixer with Minimal
Dead Volume**

Your Reference No.: N/A

For: Wolf, Greenfield & Sacks, P.C.

Requester: Judy Daley

(19) Federal Republic
of Germany



German
Patent and
Trademark Office

(12) **Unexamined
Patent Application**

(10) **DE 197 28 520 A1**

(51) Int. Cl.⁷:
B 01 F 5/02

(21) File No.: 197 28 520.1

(22) Filing Date: 4 July 97

(43) Disclosure Date: 7 January 99

(71) Applicant:
IMB Institut für Molekulare Biotechnologie
e.V., 07745 Jena, DE

(74) Representative:
R.-G. Pfeiffer und Kollegen, 07743 Jena

(72) Inventor:
Schmidt, geb., Schmidt, Kristina, Dipl.-Ing. Dr.,
07745 Jena, DE; McCaskill, John S., Prof.
Dr.rer.nat., 07743 Jena, DE

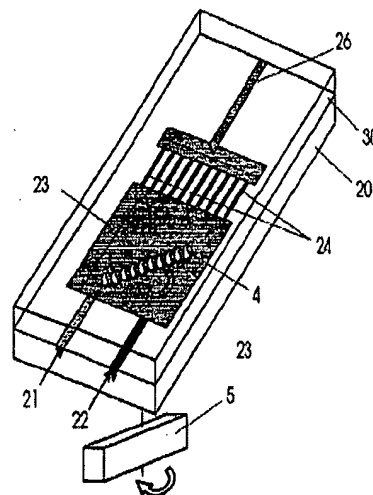
(56) Cited documents:
DE-AS 12 51 277
DE 30 10 760 A1
EP 04 95 255 A1

**The following details were derived from the documents filed by the
applicant**

Examination request is filed according to § 44 of the Patent Law

(54) Switchable Dynamic Micromixer with Minimal Dead Volume

(57) The invention relates to a switchable dynamic micromixer with minimal dead volume, used for cyclic or continuous mixing of very small amounts of liquid on the order of 1 nL to 10 µL. The task of the invention, to devise a micromixer that mixes two or more liquids that are present in very small volumes, preferably in a range below 100 nL, in a very short time, with limited dead volume and high efficiency, if necessary, permitting mixing to be configured interruptible and making possible integration of several micromixers within a base element, is solved by the fact that a mixing chamber (23), which is connected on one side to at least two feed channels (21, 22) and, on the other side, opposite feed channels (21, 22), has at least one discharge channel (26), several magnetizable beads (4) are provided within mixing chamber (23), whose diameter is somewhat smaller than the free chamber height of the mixing chamber (23) so that they can move freely within the mixing chamber walls, which are covered on one side by a cover (30), and whose total length, in linear alignment adjacent to each other, is established somewhat below the smallest lateral mixing chamber extent, between the mixing chamber output and the input of at least one discharge channel (26), retention devices (24) are provided, which ... the beads (4) into the discharge channel ... [not a coherent, complete sentence in original – Translator]



Description

The invention relates to a switchable dynamic micromixer with minimal dead volume, used for cyclic or continuous mixing of very small amounts of liquid on the order of 1 nL to 10 μ L. The micromixer finds preferred application, especially in connection of several micromixers with each other, in biotechnology, medical diagnosis, for pharmaceutical screening or DNA computing.

Devices for homogenization of liquids in the form of dynamic and static micromixers are known from the prior art.

Static micromixers, as described, for example, in MST-news 19/97, page 30-31 (ISSN 09483128), use diffusion for homogenization of solutions during application of long contact paths and small channel diameters. The drawbacks of these mixing variants, because of the necessarily long flow channels, consist of the resulting pressure losses in the flow system, the low efficiency of the mixing process, the relatively large dead volume and the relatively long mixing times.

An arrangement for static mixing is described in DE 195 11 603 A1, which achieves a shortening in diffusion paths by dividing two or more liquids several times and guiding them in layers, one above the other. Mixing of non-soluble fluids is also possible with it. Here again, the dead volume of the mixing device is very large, because of repeated diversion and layering of the liquids, one over the other, and the mixing times are also very long.

Another static micromixer is described in DE 44 16 343 C2. According to this proposal, mixing of several solutions also occurs by diffusion, in which the fluids being mixed are combined in front of the mixing chamber from plate-like elements, layered one on the other, which are traversed by channels running obliquely to the micromixer longitudinal axis, and in which the channels of adjacent elements intersect without contact and discharge into the mixing chamber. Since the mixing effect is also produced here by diffusion, a drawback of this arrangement is the long mixing time for complete homogenization.

Dynamic mixers employ rotating mixing devices that introduce the mixing energy to the mixed product for homogenization of the components being mixed. Because of the relatively large-volume layout of these mixers by design, they are not suitable for mixing of very small amounts of liquid, which, on the one hand, are not required for the prescribed application of the

invention or cannot be furnished, for example, for cost reasons. A microflow processor that comes closest to the invention is described in EP 0495 255 A1. Mixing of small amounts of samples with the smallest possible dead volume is sought with this micro flow processor, in which it can be operated with flow rates in the range from mL/min to μ L/min [sic]. A component of this microflow processor is a micromixer, which can minimally have a volume of 0.1 μ L, because of its miniaturization, which cannot be further increased.

The underlying task of the invention is to devise a micromixer that mixes two or more liquids that are present in very small volumes, preferably in a range below 100 nL, in a very short time, with limited dead volume and high efficiency, and, if necessary, permits mixing to be configured interruptible, and which permits integration of several micromixers within a base element.

The task is solved by the characterizing features of the first claim. Advantageous embodiments are embraced by the subordinate claims.

The invention will be further explained below by means of schematic practical examples. In the examples:

Fig. 1a shows a first practical possibility of a micromixer in the assembled state, without filling of the media being mixed,

Fig. 1b shows a micromixer according to **Fig. 1** with filling of the media being mixed,

Fig. 2a shows a second practical possibility of a micromixer in the assembled state, without filling of the media being mixed,

Fig. 2b shows a micromixer according to **Fig. 2**, with filling of the media being mixed,

Fig. 3a shows a third practical possibility of a micromixer in the assembled state, with filling of the media being mixed and active mixing element,

Fig. 3b shows the micromixer according to **Fig. 3a**, which is traversed by two media flowing in laminar flow in the rest position of the mixing element,

Fig. 4 shows a connection of three micromixers according to **Fig. 1** and

Fig. 5 shows a preferred practical possibility of a discharge channel connected to a mixing chamber.

Fig. 1 shows a first practical possibility of a micromixer **1** according to the present invention. The micromixer **1** in the example is formed from a first base plate **20**, into which a mixing chamber **23** and two feed channels **21** and **22**, connected to the mixing chamber **23**, are

introduced. Comb-like capillary paths **24** are connected to the mixing chamber **23** on the side opposite the feed channels, **21**, **22**, which discharge into a trough **25**, to which a discharge channel **26** is connected. Several magnetizable beads **4**, especially consisting of a ferromagnetic material, are also introduced to mixing chamber **23**. The diameter of these beads **4** is chosen, so that it lies just below the free chamber height, bounded on the top by a cover plate **30**. A magnet **5** that can be placed in rotation (cf. **Fig. 1b**) is provided beneath base plate **20**. This magnet **5** causes a linear and adjacent alignment of beads **4** when its magnetic polarization is correspondingly established, and the beads experience a rotation within the mixing chamber **23**, following the magnet rotation. According to the prescribed volume of the mixing chamber **23**, the diameter of the beads can be set between 1 μm and 100 μm . Their total number is then established, so that the length of the linearly aligned bead structure lies below the smallest lateral extent of the mixing chamber **23**.

The mixing chamber **23**, feed channels **21**, **22**, discharge channel **26**, the comb-like capillary paths **24** and the trough **25** are introduced to base element **20** by means of microstructuring technologies. Both wet chemical or physical etching techniques can be used for structuring of silicon or photostructurable glass, laser structuring methods or molding techniques for polymers to produce the structures. The base element **20**, which carries the structures so produced, is sealed with a cover plate **30**, consisting of a glass or a transparent polymer. The mixing result in the mixing chamber or in the subsequent channels is therefore detectable at any time. Introduction of beads **4** can occur before closure of base element **20** with cover plate **30**, or also at a later time, if the beads **4** are pumped into the mixing chamber **23**, together with a liquid, with corresponding layout of the feed channels **21**, **22**. Back-transport of the beads **4** from the mixing chamber **23** is prevented by a stream flow maintained in the micromixer. If the beads **4** are supplied to the mixing chamber **23** in this last manner, they are demagnetized before transport into the mixing chamber **23**, in order to avoid clogging by cohesion of several beads **4**. With first engagement of an external magnetic field, the beads **4** are magnetized and only then exhibit ferromagnetic behavior. This means that, because of the ferromagnetic material of beads **4**, several beads **4** are always joined and form the depicted chain-like structure and rotate together when a position-variable magnetic field is supplied. This causes a mixing effect with high degree of agitation, as shown in **Fig. 1b**. There, two fluid media A and B are passed through the feed channels **21**, **22** into mixing chamber **23**, in which optimal agitation has already

occurred in the depiction by rotation of the linearly aligned bead structure. The mixed medium C can then be withdrawn via the comb-like capillary paths **24**, trough **25** and discharge channel **26**. The design of the capillary paths **24**, which are connected to the mixing chamber **23** with an opening cross-section that is chosen smaller than the diameter of the employed beads **4**, then represents an effective means of retention for beads **4**. It lies within the scope of the invention to provide additional discharge channels **26** on the trough **25** to discharge the identical mixing result C. In the variant of micromixer **1** according to **Figs. 1a, 1b**, the fluids A, B being mixed are permanently mixed with each other. The discharge channel can additionally be used as a detection channel, for which purpose a particularly preferred variant is described under **Fig. 5**. For ordinary applications of micromixer **1**, as in molecular biology, the mixing chamber **23** is given a volume from 1 mL to 10 μ L.

Figs. 2a and 2b describe, in principle, a design identical to **Figs. 1a and 1b**; the same functional elements are provided with the same reference numbers. The only difference is that the means of retention here for the beads **4** are formed by an overflow channel **24'**. In its width extent **b**, this overflow channel **24'** extends essentially over the width of the mixing chamber **23**, to which it is connected. The gap-like vertical extent of the overflow channel **24'**, which is bounded on the top by the connected cover plate **30**, is then dimensioned, in comparison with the bead diameters employed, so that the beads **4** cannot reach the overflow channel **24'**.

The micromixers **1**, designed according to **Figs. 1a, 1b, 2a, 2b**, are laid out for a purely dynamic operation, i.e., for continuous mixing of fluids. These designs of the micromixer **1** possess several, but at least two inputs **21** and **22**, which need not necessarily lie in one plane with the other components, like **23** and the subsequent components, in this operating method, via which solutions A and B can be fed to the mixing chamber **23**, mixed there by beads **4** in the described manner, so that a mixture C can be taken off at the discharge channel **26**.

A certain modification for additional applications is experienced by the micromixer **1**, as shown in **Figs. 3a and 3b**. These variants represent a switchable micromixer. If the micromixers **1** according to **Figs. 1a, 1b, 2a, 2b** each contain only one discharge channel **26**, in a variant according to **Fig. 3a**, three discharge channels **26, 27, 28** are provided, which are designed similarly in their height dimension to the height dimension of the overflow channel **24'** according to **Fig. 2a**, so that the channel edge formations **261, 271, 281** simultaneously assume the function of overflow channel **24'**.

Fig. 3a represents the case in which the micromixer operates dynamically in similar fashion to the previous figures and the liquid media A and B, supplied via feed channels **21, 22**, are therefore mixed. In this operating method, an identical solution mixture C can be taken off at all discharge channels **26, 27, 28**.

Under the condition that laminar flow conditions are present in mixing chamber **23**, which can be accomplished by maintaining Reynolds numbers < 1 , allocation of feed channels **26, 27, 28** occurs with the stipulation that the three discharge channels **26, 27, 28** on the other end of the mixing chamber are allocated to the two feed channels **21, 22** provided in the example, so that a first discharge channel **27** is allocated to the first feed channel **21**, and therefore to the first medium A being fed through it, a second discharge channel **28** is allocated to the second feed channel **22**, and therefore to the second medium B being fed through it, and a third discharge channel **26**, whose content is subsequently discarded, is assigned to a common flow zone formed by the media A and B. If the micromixer in the example according to **Fig. 3b** operates in static operation, i.e., the beads **4** are not exposed to the rotating magnetic field, and laminar flow through the mixing chamber **23** is guaranteed, a relatively sharp boundary surface is formed between the two media streams A and B. This boundary surface zone S and its closely adjacent areas are taken up by discharge channel **26**, so that contamination of the individual components A and B is avoided and the pure media stream of component A reaches discharge channel **27** and that of component B reaches discharge channel **28**. The mixed media stream W is generally discarded subsequently. A micromixer produced according to **Figs. 3a** and **3b** can be expandable in the context of the invention to several feed and discharge channels, the above stipulations being maintained and an additional channel for a partially mixed component W of the corresponding boundary zone area being provided being two channels that discharge pure components. Alternate switching between the operating states according to **Fig. 3a** and **Fig. 3b** can occur, which is advantageous, for example, for combinatorial processing of very many components, and permits, for example, syntheses in the flow.

The micromixers described in **Figs. 1a** to **3b** can be connected, one behind the other, in arbitrary number, so that entire networks of mixture formers are possible. One such configuration is shown in **Fig. 4** by means of three micromixers **1a, 1b, 1c** designed according to **Fig. 1**. Each of these micromixers contains a mixing chamber **23a, 23b, 23c**. It is also possible in this example, depending on the desired process, to block individual or several feed channels, if

necessary, so that only one or even no components enter the subsequent micromixers from one micromixer. During use of the aforementioned structuring method for production of the micromixers, several micromixers can be accommodated in one piece in a base element **20** and covered by a common cover plate **30**. In a practical variant, for example, up to 90,000 individual mixing chambers **23** and the corresponding feed and discharge channels can be incorporated in a 4"-silicon wafer, if necessary, when the mixing chambers **23** enclose a cavity of $100 \cdot 100 \cdot 50 \mu\text{m}^3$.

Finally, a special variant of the discharge channel **26** is shown in **Fig. 5**, especially for the last-named integrated design variant, but not restricted to it. This discharge channel, similarly to what was shown in **Figs. 1a to 3b**, is connected on one side to the mixing chamber or assemblies subordinate to it and designed repeatedly meandering via a length adapted to the mixing chamber volume. The volume of channel **26** is to be dimensioned in this case, so that it takes up at least three times the volume of the mixing chamber volume. This meandering design of the discharge channel favors the use of commercial detection units, for example, optical spectroscopes, with which a relatively large sample volume, and therefore increased signals, are simultaneously available during imaging through a transparent cover plate **30**, since several meandering channel sections can be recorded simultaneously.

All described variants have extraordinarily limited dead volume, since virtually the entire mixing chamber volume can be supplied to further applications.

For all described practical examples, it is explicitly in the context of the invention that the structures introduced to the base element **20** are also introduced in mirror image fashion into cover plate **30**. Such a design, for example, with reference to **Figs. 1a and 1b** with corresponding material selection, permits for the base element and the cover plate, for example, Pyrex glass, a circular cross-sectional configuration of the capillaries **24**, which makes possible positioning of individual beads in individual or all capillary discharge areas and switchable closure of the outflow path lying symmetric to the mixing chamber **23**, when additional magnetic systems (not shown) are provided.

All features presented in the description, in the following claims and in the drawing, can be essential to the invention, both individually and in any combination with each other.

List of reference numbers

1, 1a, 1b, 1c Micromixer
20 Base element
21, 22 Feed channels
23 Mixing chamber
24 Comb-like capillary paths
24' Overflow channel
25 Receiving trough
26, 27, 28 Discharge channels
261a, 261b, 261c Discharge/feed channels
30 Cover plate
4 Magnetizable beads
5 Switchable, rotatable magnet system
A, B, C, W Fluid media

Claims

1. Switchable dynamic micromixer with minimal dead volume, comprising a mixing chamber (**23**), which is connected on one side to at least two feed channels (**21, 22**) and, on the other side, has at least one discharge channel (**26**) opposite the feed channels (**21, 22**), several magnetizable beads (**4**) are provided within mixing chamber (**23**), whose diameter is somewhat smaller than the free chamber height of mixing chamber (**23**), so that they can move freely within the mixing chamber walls, which are covered on one side by a cover (**30**), and whose total length in linear alignment adjacent to each other is established just below the smallest lateral mixing chamber extent, means of retention (**24, 24'**; **251-271**) are provided between the mixing chamber output and the input of the at least one discharge channel (**26**), which prevents penetration of beads (**4**) into the discharge channel (**26**) or the discharge channels (**251-271**), and a magnet system (**5**) that can be placed in rotation is connected in switchable fashion to the mixing chamber,

designed so that it permits linear, adjacent alignment of the magnetizable beads (4) and joint rotation of the linear bead structure.

2. Switchable dynamic micromixer according to Claim 1, characterized by the fact that it consists of a first base element (20), into which the structures for the mixing chamber (23), the at least two feed channels (21, 22), the at least one discharge channel (26) and the means of retention (24, 24'; 251-271) are introduced, which is sealed on one side by a second cover plate (30).

3. Switchable dynamic micromixer according to Claim 2, characterized by the fact that the same structures (23; 21, 22; 23; 24; 24'; 251-271) of the base element (20) are introduced in mirror-image fashion into the cover plate (30).

4. Switchable dynamic micromixer according to Claim 1 or 2, characterized by the fact that the means of retention are formed by a number of comb-like capillary paths (24), which are connected on one side to the mixing chamber (23), each with an opening cross-section that is smaller than the diameter of a bead (4), and, on the other side, discharge into a receiving trough (25), to which at least one discharge channel (26) is connected.

5. Switchable dynamic micromixer according to Claim 1 or 2, characterized by the fact that the means of retention are formed by an overflow channel (24') connected in step-like fashion to mixing chamber (23), which discharges on the other side into a receiving trough (25), to which at least one discharge channel (26) is connected.

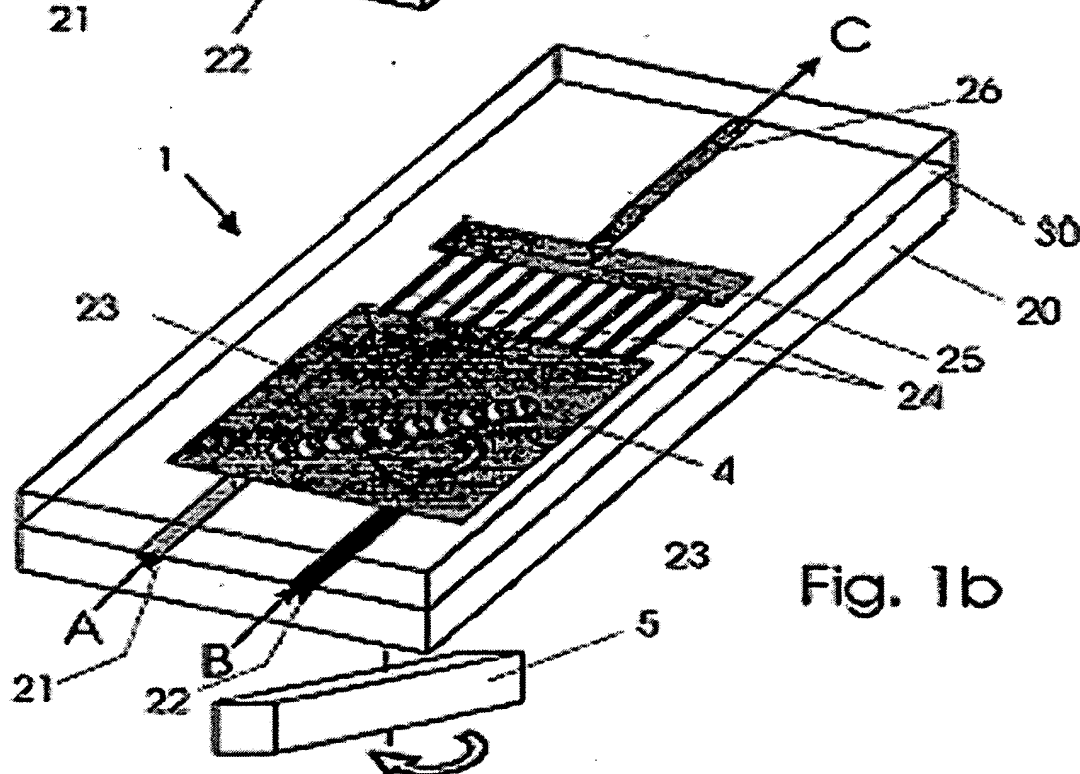
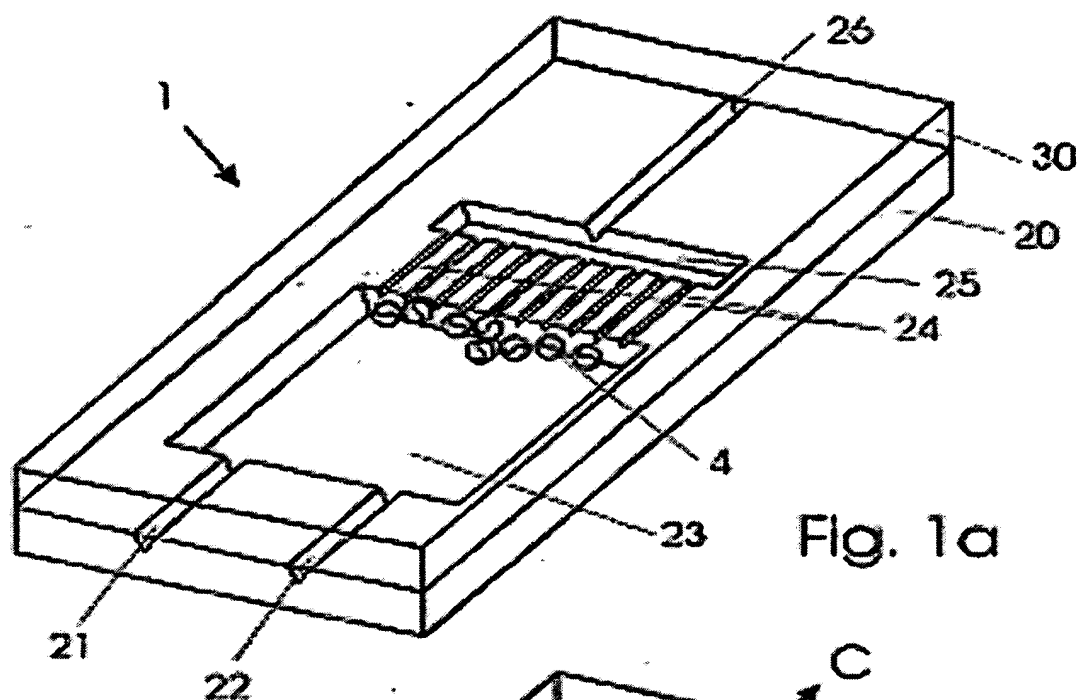
6. Switchable dynamic micromixer according to Claim 5, characterized by the fact that the width (b) of the overflow channel (24') corresponds essentially to the adjacent mixing chamber extent.

7. Switchable dynamic micromixer according to Claim 1 or 2, characterized by the fact that three corresponding discharge channels (26, 27, 28) are allocated to two feed channels (21, 22), so that during essentially laminar flow through the mixing chamber (23), a first discharge channel (27) is allocated to the first feed channel (21) and therefore to the first medium (A) fed through it, a second discharge channel (28) is allocated to the second feed channel (22), and therefore the second medium (B) fed through it, and a third discharge channel (26) is allocated to a common flow-through zone (S) that can be formed by the media (A, B).

8. Switchable dynamic micromixer according to Claim 7, characterized by the fact that the discharge channels (26, 27, 28) are designed step-like and are connected to the mixing chamber (23), so that their smallest lateral extent is established below the diameter of beads (4).
9. Switchable dynamic micromixer according to one of the preceding claims, characterized by the fact that several micromixers (1a, 1b, 1c) are connected to each other, so that at least two discharge channels (261a, 261b), each discharge channel (261a, 261b) of which belongs to a separate mixing chamber (1a, 1b), form the feed channels of an additional mixing chamber (1c).
10. Switchable dynamic micromixer according to Claim 9, characterized by the fact that, when several micromixers connected to each other are used, one or more feed or discharge channels can be blocked in alternation.
11. Switchable dynamic micromixer according to one of the preceding claims, characterized by the fact that the recesses introduced at least into the base element (20) for the individual functional assemblies (21, 22; 23; 24; 24', 26-27) are introduced by wet chemical etching techniques or physical removal methods or by molding techniques.
12. Switchable dynamic micromixer according to one of the preceding claims, characterized by the fact that the base element (20) is designed in one piece with the structures introduced to it for the individual functional assemblies (21, 22; 23; 24; 24'; 26-27).
13. Switchable dynamic micromixer according to Claim 12, characterized by the fact that several micromixers (1a, 1b, 1c) are introduced into the base element (20) designed in one piece.
14. Switchable dynamic micromixer according to one of the preceding claims, characterized by the fact that at least one discharge channel (26, 27, 28; 261a, 261b) is designed repeatedly meandering over a region of its lateral extent.
15. Switchable dynamic micromixer according to Claim 14, characterized by the fact that the individual parallel meandering sections are introduced as close as possible to each other into the base element (20) and/or the cover plate (30).
16. Switchable dynamic micromixer according to Claim 14, characterized by the fact that the repeatedly meandering discharge channel sections permit accommodation of a

volume that corresponds to at least three times the volume of the volume enclosed by the mixing chamber (23).

4 pages of drawings appended



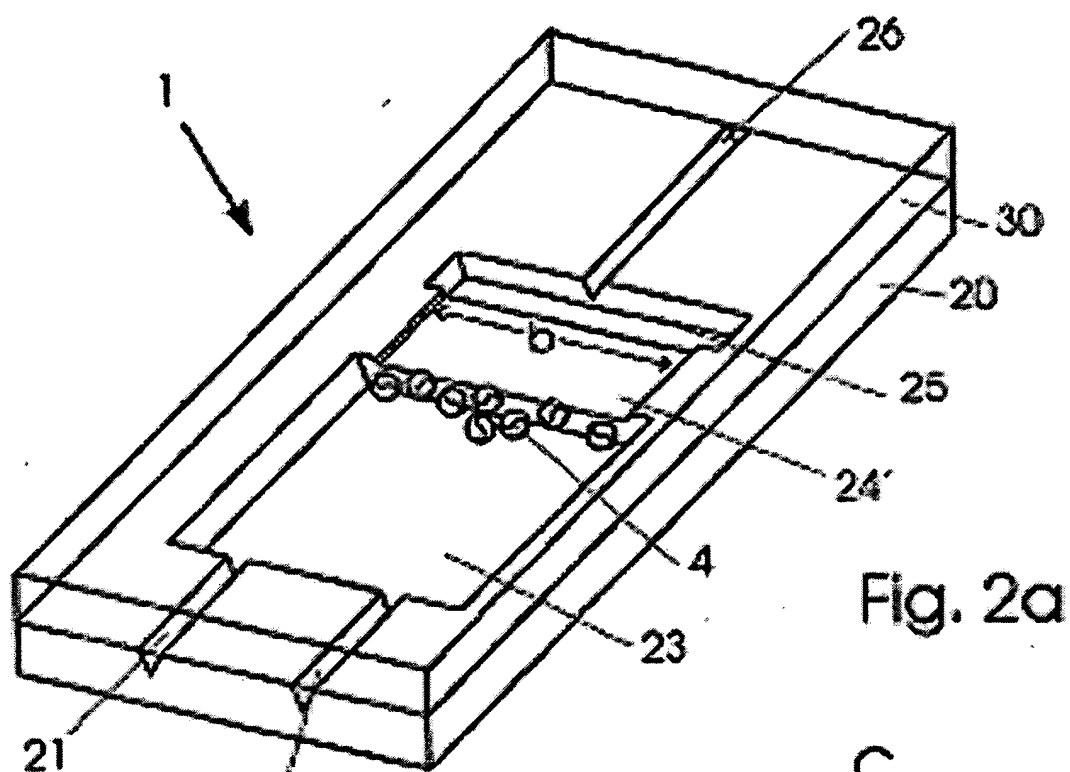


Fig. 2a

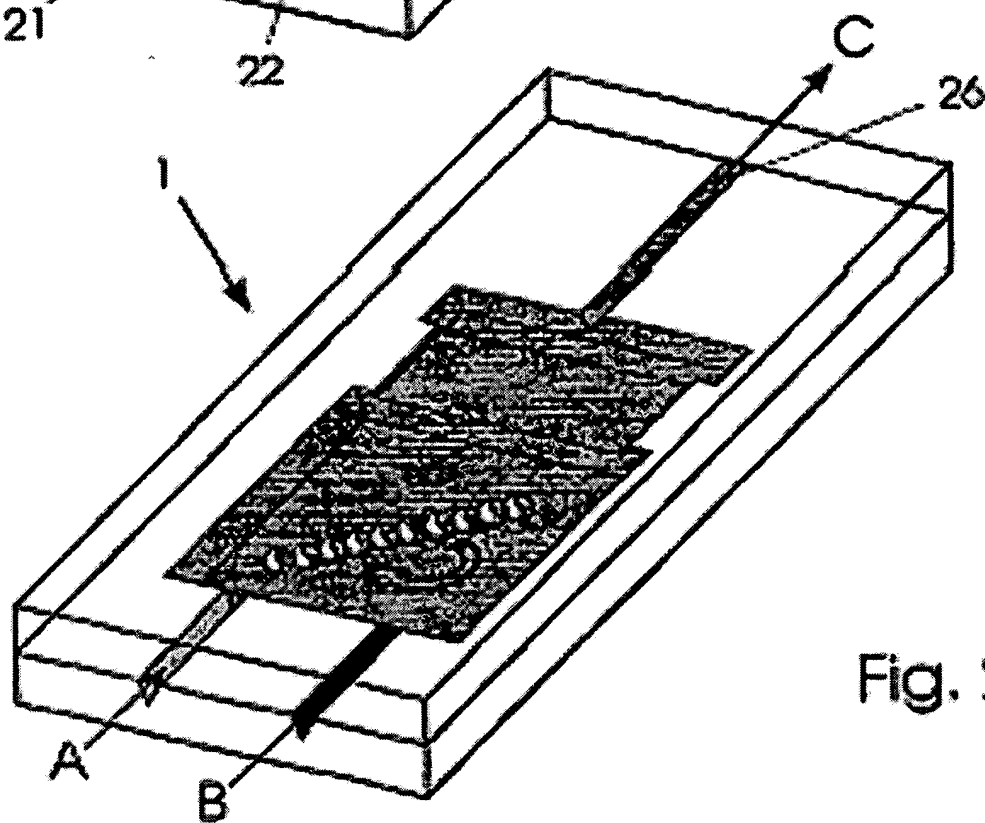


Fig. 2b

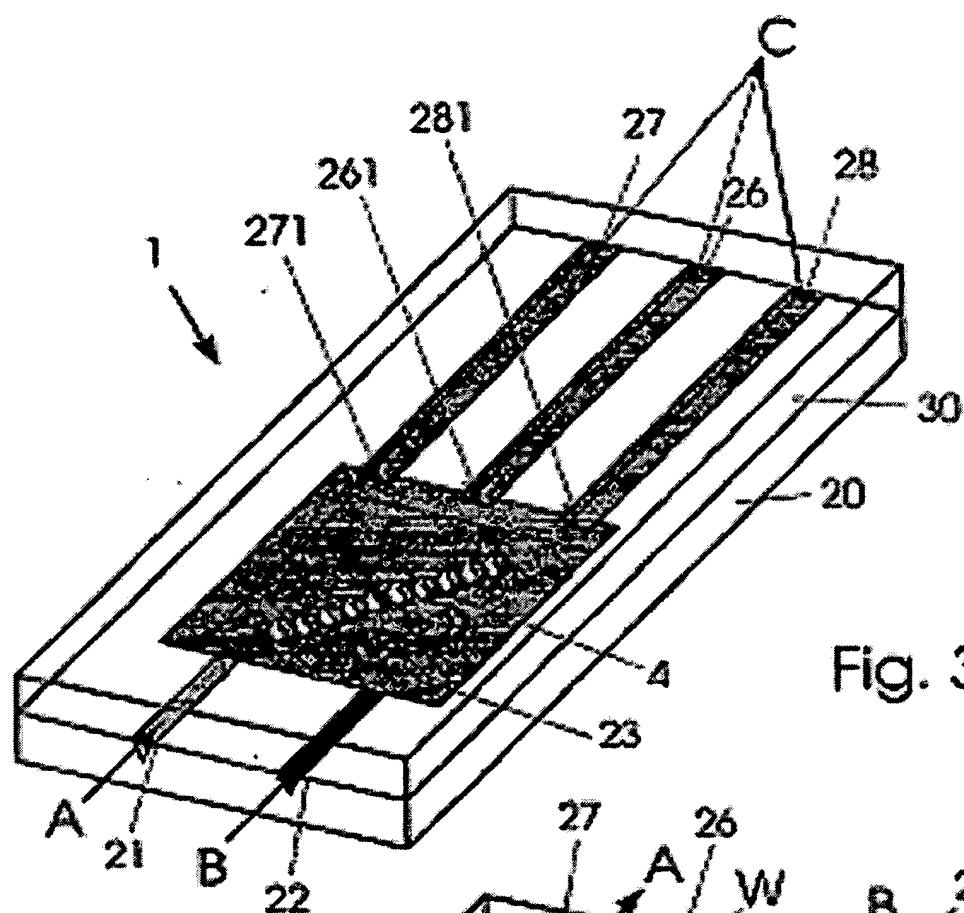


Fig. 3a

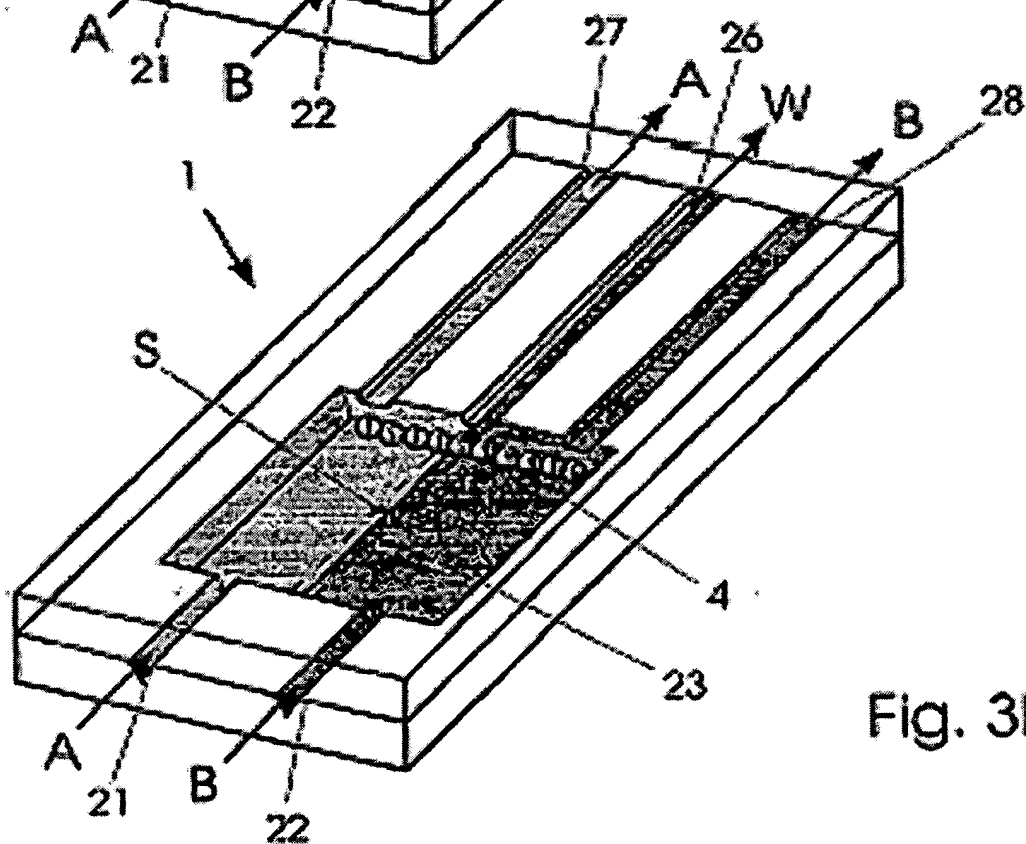
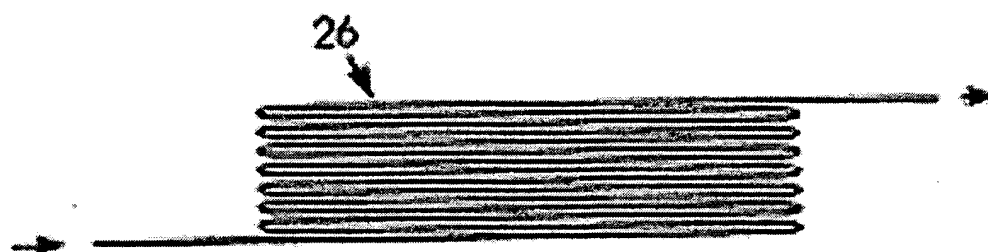
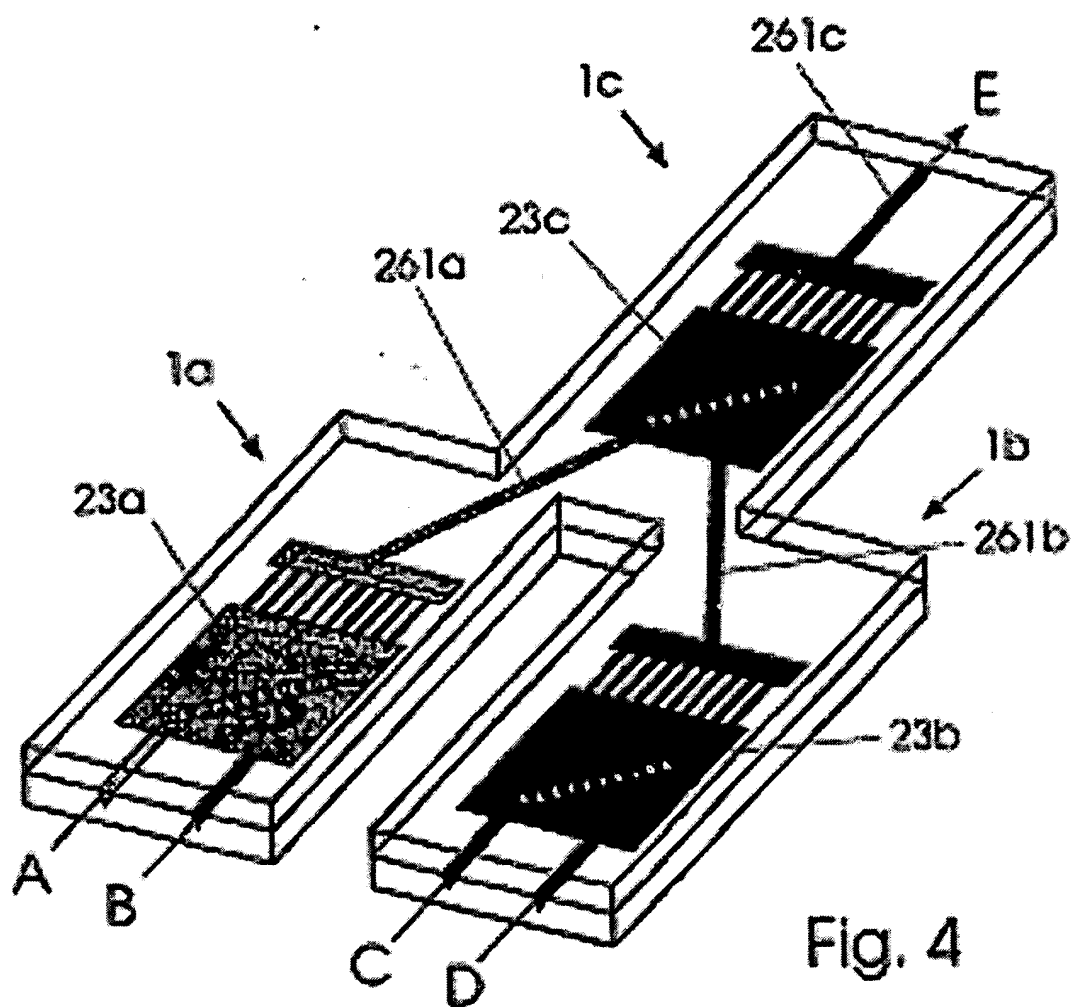


Fig. 3b



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.